

Année 1897

THÈSE

N°

31

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le jeudi 25 novembre 1897, à 1 heure.

PAR

Alfred WEILL

Né à Saint-Louis (Haut-Rhin), le 27 mars 1870

DE LA VALEUR PRÉVENTIVE

DU

SÉRUM ANTIDIPHTÉRIQUE

Président : M. HUTINEL, professeur.

*Juges : MM. } BLANCHARD, professeur.
 } MÈNÉTRIER et GLEY, agrégés.*

PARIS

A. MALOINE, ÉDITEUR

23-25, RUE DE L'ÉCOLE DE MÉDECINE, 23-25

1897

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1897

THÈSE

N°

51

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le jeudi 25 novembre 1897, à 1 heure.

PAR

Alfred WEILL

Né à Saint-Louis (Haut-Rhin), le 27 mars 1870

DE LA VALEUR PRÉVENTIVE

DU

SÉRUM ANTIDIPHTÉRIQUE

Président : M. HUTINEL, professeur.

*Juges : MM. } BLANCHARD, professeur.
 } MÉNÉTRIER et GLEY, agrégés.*



PARIS

A. MALOINE, ÉDITEUR

23-25, RUE DE L'ÉCOLE DE MÉDECINE, 23-25

1897

FACULTE DE MÉDECINE DE PARIS

Doyen.	M. BROUARDEL
Professeurs.	MM.
Anatomie.	FARABEUF.
Physiologie.	CH. RICHEL.
Physique médicale.	GARIEL.
Chimie organique et chimie minérale.	GAUTIER.
Histoire naturelle médicale.	BLANCHARD.
Pathologie et thérapeutique générales.	BOUCHARD.
Pathologie médicale.	HUTINEL.
Pathologie chirurgicale.	DEBOVE.
Anatomie pathologique.	LANNELONGUE
Histologie.	CORNIL.
Opérations et appareils.	MATHIAS DUVAL.
Pharmacologie.	TERRIER.
Thérapeutique et matière médicale.	POUCHET.
Hygiène.	LANDOUZY.
Médecine légale.	PROUST.
Histoire de la médecine et de la chirurgie.	BROUARDEL.
Pathologie comparée et expérimentale.	LABOULBENE
	CHANTEMESSE.
Clinique médicale.	POTAIN.
	JACCOUD.
	HAYEM.
	DIEULAFOY.
Clinique des maladies des enfants.	GRANCHER.
Clinique des maladies syphilitiques.	FOURNIER.
Clinique de pathologie mentale et des maladies de l'en- céphale.	JOFFROY.
Clinique des maladies nerveuses.	RAYMOND.
	BERGER.
Clinique chirurgicale.	DUPLAY.
	LE DENTU.
	TILLAUX.
Clinique ophtalmologique.	PANAS.
Clinique des voies urinaires.	GUYON.
Clinique d'accouchements.	TARNIER.
	PINARD.

Agrégés en exercice.

MM.	MM.	MM.	MM.
ACHARD.	GAUCHER.	MARFAN.	ROGER.
ALBARRAN.	GILBERT.	MARIE.	SEBILEAU.
ANDRE.	GILLES DE LA	MENETRIER.	THIERY.
BAR.	TOURETTE.	NELATON	THOINOT.
BONNAIRE.	GLEY.	NETTER.	TUFFIER.
BROCA.	HARTMANN.	POIRIER, chef des	VARNIER.
CHARRIN.	HEIM.	travaux anatomiques.	WALTHER.
CHASSEVANT	LEJARS.	RETTERER.	WEISS.
DELBET.	LETULLE	RICARD.	WIDAL
			WURTZ.

Secrétaire de la Faculté: M. Ch. PUPIN.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seroat présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MES PARENTS

Affectueux souvenir de reconnaissance.

A MA SOEUR, A TOUTE SA CHÈRE FAMILLE

Tendre témoignage d'affection.

A MON FRÈRE

Mon meilleur Ami.

A TOUS MES PARENTS

AUX AMIS

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

M. LE PROFESSEUR HUTINEL

Médecin des Hôpitaux
Chevalier de la Légion d'honneur.

INTRODUCTION

La science clinique de Bretonneau dégagea du chaos environnant des affections du pharynx et du larynx l'entité morbide « la diphtérie ». Le maître, après en avoir magistralement exposé les éléments fondamentaux, en délimita le cadre nosologique. Puis vint Trousseau. Son talent, joint à celui de non moins illustres médecins, se prodigua à compléter l'œuvre commencée ; chacun apporta sa pierre à l'édifice et tout ne fut pas encore dit sur la meurtrière maladie. La contagion parut évidente, mais l'agent pathogène resta introuvable. Le traitement resta abandonné à l'empirisme et à l'initiative personnelle.

Les peu concluantes recherches de Klebs en 1883, suivies l'an d'après des sensationnels et sagaces travaux de Loeffler, firent aussitôt entrer en une nouvelle phase, les parties non encore résolues du problème. Les célèbres « Contributions à l'étude de la diphtérie », de MM. Roux et Yersin, parues en 3 lumineux mémoires, vinrent apporter leur éclatant et décisif

appui, et firent brusquement faire à la question son plus prodigieux pas en avant. Leur découverte de la toxine expliqua ce que le microbe seul fut impuissant à faire comprendre.

Le microbe existe dans tous les cas de diphtérie.

La culture pure reproduit à coup sûr la fausse membrane, si elle est portée dans l'intimité des tissus.

La toxine élaborée tue ou paralyse.

La symptomatologie clinique se déroule entièrement dans l'animal en expérience.

La principale difficulté venait d'être franchie. La pathogénie était élucidée. Le remède ne devait pas se faire attendre. En 1890, coup sur coup, Frœnkel tout d'abord, Behring et Kitasato ensuite, puis Hoffmann, profitant des nombreux travaux antérieurs, réussirent à produire le sérum antitoxique; il fut encore imparfait, mais il fit prévoir la solution prochaine de cette épineuse question.

Les premiers essais ne furent à la vérité, pas couronnés d'un plein succès. Mais M. Roux, dont les premières recherches de M. Behring, avaient passionné le zèle, fit dès 1891 en collaboration de M. Yersin, des études approfondies sur le moyen d'immuniser contre le fléau. Tout le monde a encore en mémoire la retentissante communication qu'il fit au congrès de Buda-Pest. Après avoir fait un excellent et clair exposé des différentes étapes de la sérothérapie, il annonça le résultat si surprenant et si heureux de la nouvelle

méthode de traitement, acquis aux Enfants-Malades.

Notre but n'est pas de traiter ici de l'ensemble de la sérothérapie. Ce nouveau chapitre de la thérapeutique est à peine ouvert, que les travaux se précipitent déjà, venant de toutes parts. Nous avons désiré n'envisager qu'un seul des multiples points de vue de la question, laissant à d'autres, plus compétents, le soin et le mérite de l'examiner et de l'exposer dans son vaste ensemble.

Le sérum anti-diphtérique est-il apte à prévenir la maladie ?

Son action préventive est-elle durable ?

Est-il exempt de tout danger ?

En quelles circonstances faudra-t-il de préférence y avoir recours ?

Nos efforts vont tenter de trouver la réponse à ces différentes questions. Les documents parus jusqu'à présent et les quelques observations, que nous devons à la bienveillance de M. le docteur Variot, citées dans le texte, nous ont facilité beaucoup la tâche.

Mais, avant d'aborder notre sujet, au seuil de la vie pratique qui s'ouvre, nous désirons remercier ici tous nos chers et vénérés maîtres dont la bonté et le sage enseignement ne nous ont jamais fait défaut. Nous comprenons dans une commune reconnaissance MM. les docteurs Gaucher, Le Dentu, Robin et Thiéry. Nous adressons un souvenir ému à la mémoire de M. le professeur Straus, si paternel envers tous ses élèves.

Nous devons une reconnaissance particulière à M. le

docteur Variot qui a bien voulu nous indiquer le sujet de ce travail, et qui nous a fait profiter de quelques observations inédites et d'excellents conseils.

Que M. le professeur Hutinel veuille accepter nos sincères remerciements pour l'honneur qu'il nous a fait en daignant présider cette thèse.

II

EXPOSÉ DU SUJET : SA LIMITATION, SON IMPORTANCE

Le meilleur moyen de guérir la diphtérie serait évidemment celui qui la réduirait à néant. Cette vérité, à première vue un peu naïve, ne l'est certainement pas autant qu'on serait tenté de croire de prime abord. Depuis que le sérum a été découvert, depuis que ses premiers inventeurs, dans l'enthousiasme de la première heure, croyaient à une panacée spécifique, de grands espoirs ont vu le jour. Le sérum, si péniblement acquis, a rallié, à juste titre, la plupart des suffrages en tant que curateur. Sauf de rares exceptions, très compétentes il est vrai, tout le monde est d'accord aujourd'hui à lui trouver une action bienfaisante et rapide, quand l'intervention n'est pas survenue trop tard.

Mais les avis sont pour le moins partagés quand on parle de la prophylaxie par le sérum. C'est ce point de vue que nous nous proposons d'étudier spécialement.

Peut-on considérer le sérum comme moyen préventif ? Dans ce cas est-il toujours fidèle ? De quelle durée est la protection qu'il confère ? L'importance du sujet,

envisagée de cette façon, s'impose tout particulièrement. Et naturellement on songe aux immenses bienfaits que nous a procurés la sagacité de Jenner. Le sérum serait-il comparable à la vaccine ? Nul doute que si la question trouvait une solution affirmative, l'hésitation ne serait plus permise. Car la variole a cédé devant la vaccination ; la diphtérie, la plus meurtrière des maladies infantiles entre deux et dix ans, d'après une statistique reproduite par M. Behring (1), fuirait de même devant l'application de la sérothérapie préventive. Il est donc de première importance d'être bien fixé sur la valeur prophylactique. Nous allons énumérer les avantages tant théoriques que pratiques qu'on a pu mettre sur le compte de la nouvelle méthode ; en regard, nous placerons les inconvénients et les dangers que l'on a pu constater quelquefois. Après avoir exposé les faits tels qu'ils sont, après avoir comparé, nous essaierons de faire œuvre d'impartialité ; nous nous ferons critique et nous chercherons à tirer les conclusions.

(1) BEHRING. *Histoire de la diphtérie*. Leipzig.

III

AVANTAGES DE L'INJECTION PRÉVENTIVE

- A. Ce que l'on peut espérer théoriquement d'après nos connaissances sur la diphtérie.
- B. Exposé des avantages pratiques et des bons résultats obtenus.

Théoriquement le pouvoir préventif du sérum antidiphtérique est immense. Introduire une antitoxine, inoffensive pour l'organisme humain, dans le sein des tissus, avant l'apparition du microbe, avant que celui-ci ait eu le temps de se fixer et d'élaborer ses sécrétions nocives, semble en effet l'une des plus heureuses, des plus méritoires conceptions. Bien qu'il ne nous appartienne pas de parler ni de discuter de théorie, nous devons reproduire ici la façon dont le mécanisme, certainement très complexe, est interprété. D'après M. Metchnikoff, le sérum agirait comme stimulant des cellules phagocytaires. Les cellules blanches, averties à temps et à l'avance, grâce au sérum, ont eu le temps de se grouper. Elles peuvent livrer au microbe

envahisseur une bataille rangée : elle sont pour elles le nombre, l'énergie, la préparation. Le microbe est entouré, englobé digéré. Mais ce rôle phagocytaire, bien que franchement accepté par M. Charrin, ne le satisfait pas entièrement. « Outre l'accoutumance, la phagocytose, j'ajoute à ces procédés, l'intervention des humeurs.... La vaccination, dans certains cas du moins, fait apparaître une modification humorale, caractérisée par la propriété de détruire, d'annuler soit les toxines, soit les êtres qui les ont engendrées. Cette propriété peut rappeler tant l'accoutumance, que l'état bactéricide ; elle ne saurait être confondue ni avec le premier, ni avec le second de ces facteurs (1) ».

« L'immunité, suivant les cas, est le résultat non d'un seul, mais de plusieurs facteurs.... Ce que l'on rencontre le plus souvent, c'est la phagocytose d'une part, l'état bactéricide d'autre part. A ces notions, MM. Behring et Kitasato, Ehrlich, Kossel, Wassermann (2), etc., ont ajouté le pouvoir antitoxique qui ne se confond avec aucun des autres processus capable d'intervenir dans le mécanisme de la vaccination. » On sait que d'après cette dernière théorie, le poison diphtérique est neutralisé directement par l'antitoxine.

Si le microbe très virulent vient faire une brusque irruption dans l'organisme, sans que celui-ci ait été

(1) *Sem. Méd.* 1893, p. 85.

(2) *Deuts. méd. Woch.* 1894, n^o 16.

prévenu, les toxines sécrétées paralysent le système vaso-moteur. Or « qui commande à celui-ci, commande à l'anémie, à la congestion, à l'œdème, à la diapédèse, à la sortie des humeurs microbicides ou des cellules phagocytaires (1) ».

« Les tissus fabriquent-ils de toutes pièces les matières protectrices, ou bien ne font-ils que transformer plus ou moins profondément les corps introduits, les corps que l'on a fait pénétrer en vue de réaliser l'état réfractaire? Une réponse absolue semble impossible à l'heure présent (2) ».

D'autre part, afin d'expliquer la facilité avec laquelle les microbes peuvent pulluler et produire l'état morbide chez certains individus, MM. Charrin et Gley disent : « l'expérimentation prouve que les toxines volatiles expérimentées resserrent les vaisseaux, s'opposent à tout élargissement. Dès lors, il n'est pas impossible qu'un pneumonique, qu'un typhique exanthématique — et par extension un diphtérique — aient intoxiqué le visiteur, en exhalant des alvéoles des principes doués d'attributs vasoconstricteurs. L'expiration n'entraîne pas, le fait est établi, de ferments figurés, mais elle peut conduire au dehors, des substances non fixes, attendu que les bactéries en fabriquent, et in-vitro et dans l'économie... L'organisme qui reçoit ces substances, se trouve de ce chef, placé dans de mauvaises con-

(1) *Deuts. méd. Woch.* 1894, n° 16.

(2) *Sem. Méd.* 1894, p. 207 ; 1895, p. 148.

ditions de résistance. Pourquoi s'étonner, du moment où cette résistance fléchit, de voir des microbes qui végètent dans nos cavités, en communication avec l'air, prendre le dessus, se multiplier, sécréter, engendrer la fièvre ?.... Le pouvoir bactéricide des humeurs et l'activité des phagocytes exigent la dilatation des capillaires ; sans cette dilatation, la diapédèse est malaisée, les cellules protectrices ne peuvent sortir en foule, avec rapidité, les plasmas défavorables aux germes ne s'épanchent pas librement (1). »

Ce dernier énoncé explique merveilleusement les cas de diphtérie observés où la cause de la dissémination de l'infection n'a jamais pu être décelée, malgré les recherches les plus minutieuses.

Nous n'irons pas plus loin dans l'exposé des théories. Un fait réel domine, c'est l'action préventive du sérum reconnue par les principaux expérimentateurs. Les théories énoncées ne font que rechercher le pourquoi de cette action.

Nous allons maintenant passer en revue les résultats pratiques acquis dans les différents pays. La pratique confirmera-t-elle les données de la théorie entièrement ?

*
* * *

L'action préventive du sérum antidiphtérique a été proclamée par ses inventeurs dès le début de leurs re-

(1) *Sem. Méd.* 1894, p. 208.

cherches. Si les espérances premières ont dû se calmer depuis, devant l'évidence de certains faits, il n'en est pas moins certain que de beaux résultats ont été obtenus. C'est particulièrement en Allemagne que l'action préventive a attiré l'attention et qu'on a eu à enregistrer de beaux succès.

M. Roux de son côté a remarqué que « les animaux qui reçoivent l'antitoxine diphtérique, deviennent réfractaires à la maladie dans un temps très court, presque immédiatement ; mais cette immunité ne persiste pas, et après quelques jours ou quelques semaines, elle disparaît » (1).

À l'étranger, la majeure partie des expérimentateurs tels que Behring, Heubner, Fraenkel, Escherich, Bö-kai, etc., relèvent nombre de cas en faveur de la méthode préventive. Tout d'abord, soutiennent MM. Behring, Heubner, Roux, Oertel, etc..., l'antitoxine ne produit chez les sujets sains aucune action appréciable : elle n'amène pas, comme le prétendent certains auteurs, de dégénérescence graisseuse des organes, tels que le foie, les reins, le cœur. Malgré l'absence de manifestation extérieure, il ne s'en établit pas moins l'immunité. « Le sujet est vacciné temporairement, comme le vaccinerait la diphtérie, rangée dans la catégorie d'infections qui ne créent pas une immunité de longue durée » (2).

(1) *Sem. Méd.* 1894., p. 407.

(2) H. GILLET. La pratique de la sérothérapie.

M. Behring estima primitivement la dose nécessaire pour vacciner un sujet au dixième de la quantité qui doit le guérir. Mais depuis il soutient qu'on a intérêt à forcer les doses, et il injecte le quart de la dose curative ; M. Ehrlich s'en tient au 10^e. Soixante unités suffisent à préserver un enfant de 20 kilos pendant environ six semaines. L'élimination se fait très rapidement par les sécrétions organiques. Plus il y a d'antitoxine injectée, plus il s'en élimine, de sorte que la durée de protection n'augmente pas en raison de l'augmentation de la dose. Ainsi 150 unités ne préservent guère au-delà de dix semaines. Si l'on veut entretenir l'état réfractaire de l'organisme en face de l'invasion du microbe et des produits toxiques qu'il contient ou engendre, il faut renouveler les injections au moins toutes les six semaines.

M. Behring est également d'avis, afin de ménager l'économie, de n'avoir recours qu'à de petites doses dans des intervalles plus rapprochés.

Passons maintenant en revue quelques-uns des résultats obtenus.

M. Aronson (1) fait part au Congrès de Buda-Pest de l'action du sérum employé à titre préventif à la dose de 1 c.c. Sur 130 enfants immunisés, deux seulement furent atteints ultérieurement de diphtérie qui évolua de façon bénigne.

(1) *Sem. méd.*, 1894, p. 408.

M. Otto Kaltz (1) a pu relever sur 72 enfants soumis au traitement préventif 8 diphtéries légères.

M. Beumer (2) n'a pas eu à signaler d'infections diphtériques, après 14 injections préventives.

M. Schuler (3) cite 53 immunisations ; une seule fois il y eut diphtérie qui d'ailleurs a guéri.

MM. Hager (4) et Hilbert (1) ont immunisé l'un 35 enfants, l'autre 64. Le premier constata à la suite 3 diphtéries, le second 7. Mais toutes guérirent.

Le docteur Mewius (1) de Heligoland eut à combattre à différentes reprises des foyers indépendants de diphtérie. Il soumit les proches aux injections de sérum à dose préventive ; en outre, il isola rigoureusement les malades. Il réussit à éteindre les petites épidémies grâce à cette méthode, mais néanmoins, il put constater quelques cas d'inefficacité du sérum. Dans un cas notamment, *huit jours après l'injection protectrice*, la mère d'un petit malade, morte de diphtérie, tomba malade à son tour, présentant des dépôts sur les deux amygdales, et sur la muqueuse droite du pharynx ; du reste elle guérit.

En France, MM. Moizard et Perregaux croient le médecin autorisé à pratiquer la vaccination préventive des personnes, enfants ou adultes, exposés à être

(a) *Berl. Klin Woch.* 1894, n° 42, 48.

(2) *Munchn. med. Woch.*, 1894, n° 48.

(3) *Allg. med. Ztg.*, 1894, n° 88.

(4) *Centr. bl. f. inn. med.* 1894, n° 48.

en contact avec des diphtériques. Cette pratique a pour eux une grande valeur prophylactique.

M. Bókai (1) partage leur opinion.

A New-York, M. Biggs (2) vaccina des enfants sains après l'explosion d'épidémies petites, mais augmentant sans cesse. Dans l'« Infant Asylum » on constata 107 cas en 108 jours. Afin de mettre un terme à l'épidémie, on immunisa les 224 enfants restant. De ceux-ci, un seul tomba malade dans les 30 premiers jours.

Il y eut ensuite une nouvelle épidémie légère de six cas.

En tout, il y a eu à New-York 1043 essais d'immunisation. L'un de ces enfants tombe malade pendant les premières 24 heures ; treize après 30 jours ; trois seulement dans les 30 premiers jours, c'est-à-dire dans la période se trouvant particulièrement sous l'influence du sérum.

On n'a pas signalé d'effets secondaires fâcheux ou désagréables.

M. Andrew Smith (3) rapporte d'autre part que sur 2,400 enfants immunisés à New-York, dix-neuf eurent dans les 2 premiers jours une diphtérie légère, jamais on ne vit d'effets nuisibles.

A Boston, le docteur Ernst (3) *fait immaniser ré-*

(1) *Deuts. med. Woch.*, 1895, n° 15.

(2) *New-York, Med. News.*, nov. 1895.

(3) *Med. Record.* June 20. 1896.

gulièrement, une fois par mois, les infirmières, les malades et les médecins eux-mêmes de l'Hôpital des Enfants. Il croit de cette façon avoir « OBLITÉRÉ » deux épidémies.

Le docteur Kœster rapporte le résultat de 335 cas, qui n'eurent pour suite que quelques diphtéries légères.

M. Heubner (1) rapporte de son côté le résultat de 64 injections préventives ; deux enfants se trouvèrent déjà au début d'une infection diphtérique. Au bout de six semaines, deux enfants furent atteints de diphtérie, l'un d'eux y succomba.

Le Professeur Baginsky (2) cite les injections prophylactiques qui furent faites dans son service à 150 enfants indemnes. Deux d'entre eux furent atteints ultérieurement de diphtérie, et il y eut, ici encore, une issue mortelle.

M. von Widerhofer (2) sur 130 injections préventives, pratiquées en ville et concernant les frères ou sœurs des malades hospitalisés, n'a constaté aucun cas de diphtérie. Sur 110 injections faites à l'hôpital, un seul enfant fut atteint plus tard de diphtérie, dont il guérit. D'autre part, sur 188 injections faites en province, il nota cinq cas d'infection diphtérique qui évoluèrent favorablement.

Le docteur Torday (3) de l'hôpital des enfants

(1) *Sem. méd.*, 1895, p. 145.

(2) *Sem. méd.*, 1895, nos 6 et 18,

(3) *Deutsche med Woch.*, 1895, p. 408

« Stephanie » à Buda-Pest rapporte deux séries d'essais. Après avoir traité 62 cas de diphtérie au moyen du sérum, et dont neuf furent mortels il immunise préventivement 66 parents et proches. Un seul fut atteint légèrement dans les 48 heures. D'autre part il réussit à supprimer, au moyen des injections entreprises en masses, une épidémie de diphtérie dans un village avoisinant.

De même le docteur Rubens (1) de Gelsenkichen s'est fort bien trouvé des injections préalables ; il n'eut qu'un cas bénin de maladie ultérieure. Ces deux docteurs se servirent de 150 à 200 unités immunisantes.

M. Gougenheim est également partisan de la vaccination antérieure à condition de n'avoir recours qu'à de petites doses.

D'après l'ensemble des faits que nous venons de citer, et qui sont loin de se trouver au complet, nous reconnaissons que des partisans déterminés prônent l'emploi des injections préventives. De beaux succès ont été mis au jour, cependant il est à remarquer que le sérum ne garantit pas toujours d'une infection ultérieure.

Si nous nous souvenons d'autre part, ainsi que l'ont fait connaître de savants auteurs, que certains sujets présentent un état réfractaire (2) vis-à-vis de la diphté-

(1) *Deutsche med. Woch.* 1895, p. 408.

(2) *Zeitschr. f. Hyg. u. Infectious Kr.* XIX, 3, 408. 1895

rie, nombre d'injections auront été faites, alors que le sujet — la cause en est encore inconnue — se préservait tout seul. Il est rare, en effet, que la diphtérie frappe dans une famille plus de deux ou trois êtres à la fois ; elle gagne plutôt, de proche en proche, par contagion directe, ou par l'intermédiaire de certains objets, principalement des linges.

D'autre part, plusieurs des auteurs, cités plus haut, réservent leur jugement.

Ainsi le professeur Heubner (1), parlant de la valeur de la méthode préventive, envisagée au point de vue clinique, la considère comme étant encore incertaine ; et M. von Widerhofer (1) conclut que la valeur prophylactique du sérum n'est pas encore suffisamment prouvée.

Ainsi les adversaires de la méthode vont trouver, sinon un appui indirect, du moins de l'hésitation parmi ceux-là même qui pratiquent ces injections.

Nous devons à présent nous rendre compte de ce qu'on en pense dans le camp adverse. Les inconvénients qu'ils vont citer, pourront-ils aller quelquefois jusqu'à constituer des dangers ? La valeur de leurs arguments paralysera-t-elle toute intervention anticipée, accordera-t-elle des cas de force majeure ?

Ce sera l'objet des études des prochains chapitres.

(2) *Sem. Méd.* 1893. p. 147 ; 1894, p. 579.

IV

INCONVÉNIENTS ET, PARFOIS, DANGERS, POUVANT RÉSULTER DES INJECTIONS PRÉVENTIVES.

A. L'injection préventive est souvent inutile.

B. Des cas ont été cités où elle a été dangereuse.

Lorsque M. Behring proclama l'absolue efficacité de la méthode préventive, il fonda son opinion sur une expérience de nombreux faits. Sur 10.000 enfants exposés à contracter la maladie, dix seulement furent atteints ; il en attribua la cause à la trop petite quantité de sérum injectée (1). On n'a plus été aussi heureux depuis, qu'on se rapporte à quelques-uns des cas cités plus haut, ou qu'on s'en tienne aux suivants (2) :

M. Ehrlich immunise l'enfant d'un avocat, ce qui ne l'empêche pas de gagner le mal assez rapidement.

M. Sonnenburg à Moabit constate deux cas de diphtérie après seize immunisations.

M. Bókai cite un cas sur seize.

(1) *Berl. Klin. Woch.*, 1894, n° 48.

(2) *Deutsche med. Woch.* 1895, n° 4.

M. Strahlmann, sur 94 injections préventives, les a vues plusieurs fois rester infructueuses ; il est vrai que la diphtérie n'est survenue que de 5 1/2 semaines à 10.

M. Robinson (1) immunisa le frère de deux diphtériques ; ceux-ci guérissent facilement sans sérum ; quant au premier, il gagna une diphtérie très grave, neuf jours après l'immunisation.

Le professeur Soltmann (2) vit longtemps, après la disparition de signes locaux diphtériques, la récurrence se faire trois fois.

Le professeur Nolen de Leyde (2) a constaté, après qu'il eût immunisé deux de ses enfants et une parente, — un troisième enfant ayant la diphtérie —, que l'un eut la maladie 24 heures après, l'autre après quatre fois 24 heures.

Les faits sont trop nombreux où le traitement préventif n'a pas eu de succès, pour que nous puissions tous les énumérer ici. Il est manifeste que l'action protectrice du sérum a été constatée dans l'immense majorité des cas ; il est non moins manifeste que cette même action a souvent fait défaut. L'injection vaccinale est loin de garantir de façon absolue.

Tout le monde reconnaît la grande incertitude qui règne au sujet de la durée d'incubation de la maladie. Henoch indique une moyenne de sept jours : tantôt,

(1) *Berl. Klin. Woch.* 1894, n° 50.

(2) *Deutsche med. Woch.*, 1895, nos 23, 35.

dit-il, il y a 15 jours d'incubation, tantôt 3 à 4 semaines.

Baginsky indique 2 à 20 jours.

Escherich prétend qu'elle pourrait bien être brève d'ordinaire, cependant de grandes oscillations individuelles sont possibles.

Une indication précise manque donc à ce sujet. En effet, tantôt l'enfant a été surpris en pleine santé ; tantôt, avant l'apparition des fausses membranes, il a eu un rhume de 8 ou 15 jours ; tantôt, il était enrôlé depuis longtemps déjà, lorsqu'une brusque laryngosténose est venue jeter l'alarme dans l'entourage. Il est cependant de première importance d'être, au moins approximativement, fixé sur le début de la maladie. Si, ainsi que le proclame M. Behring, plutôt on emploie le sérum, plutôt on le voit efficace — après trois jours de la maladie il n'en garantit plus l'effet — on conçoit aisément que celui-ci ait pu perdre beaucoup de son activité, quand on se trouve en face d'un cas de diphtérie latente. La prophylaxie ne sert plus à rien ; il y a diphtérie, masquée, larvée, si l'on veut, la quantité de sérum injectée est restée au-dessous de la dose nécessaire.

Et que nous apprend la clinique ? Nous avons déjà vu que l'injection préalable ne préserve pas toujours de l'infection ultérieure. Celle-ci peut en effet exister déjà, ne survenir que le lendemain, 15 jours après, ou bien plus tard.

Et une première atteinte de diphtérie, qui constitue

cependant une excellente sorte de vaccination, empêche-t-elle les récidives de se produire desitôt ? Nous savons tous qu'il n'en est rien, les observations présérothérapiques en font foi.

Mais un enfant atteint de diphtérie traité par le sérum, à la dose nécessaire et suffisante, sera-t-il à l'abri d'une rechute ? L'organisme a cependant subi dans ce cas une double immunisation ! Ou bien l'antitoxine et la toxine diphtérique se sont-elles neutralisées dans le corps — véritable expérience *in-vitro* — au point de laisser le corps affaibli devenir, dans certains cas, une proie facile lors d'une infection nouvelle ?

Les quelques observations qui vont suivre démontreront la possibilité de la récidive, malgré une diphtérie antérieure et son traitement par le sérum.

OBSERVATION I (inédite) due à l'obligeance de M. le D^r VARIOT

14 mai 1895. D..., Jeanne, âgée de 4 ans, est *déjà entrée dans le pavillon le 7 février, où elle a été tubée*. L'examen de la gorge fut négatif, mais on constata des bacilles moyens.

Elle rentre avec un tirage très intense. Elle reçoit une injection de 10 c.c. de sérum de Roux. Placée dans la chambre de vapeur (1) toute la nuit, son tirage s'est apaisé ; mais le matin elle est beaucoup plus agitée et elle a un tirage sus et sous-sternal très-intense. Cornage très bruyant ; la toux est rauque, la voix l'est moins. Le tirage, augmenté par l'émotion, diminue sous nos yeux.

L'examen bactériologique révèle des bacilles courts et des streptocoques.

(1) Méthode de M. Renau, modifiée par M. Variot. Voir Muriew, th. Paris, 1897.

15 mai. L'enfant a eu cette nuit quelques accès de suffocation, mais ce matin, il n'y a plus de tirage.

16. mai. Ce matin, le tirage a reparu; la toux reste rauque, mais la voix est claire; il s'agit d'une enfant nerveuse et probablement de phénomènes spasmodiques. L'enfant n'a plus de tirage.

20 mai. Erythème polymorphe, ortié, siégeant aux membres et à la face.

Le tirage persiste toute la nuit (L'enfant quitte le service).

— 3 juin. L'enfant est rentrée hier soir avec un tirage très intense.

Elle a été placée dans la chambre de vapeur, et ce matin, nous la trouvons un peu calmée, bien que le tirage et le cornage persistent encore un peu.

Pas d'exsudats pharyngés, aucune cyanose; l'état général paraît assez satisfaisant.

Persistence de la toux rauque, mais la voix est claire.

4 juin. Le tirage est complètement apaisé.

6 juin. Le microscope révèle encore des bacilles moyens.

OBSERVATION II (inédite) recueillie dans le service de M. le
D^r VARIOT.

3 novembre. Le jeune Gabriel Charles entre dans le service. Il se plaint de la gorge depuis trois jours; depuis la veille au soir, il présente un tirage moyen. La voix et la toux sont rauques.

On constate de l'opalescence sur les amygdales, légèrement hypertrophiées.

On fait une injection de 10 cc. de sérum de Roux.

Le tirage a cessé, cependant quand on agite l'enfant, la toux et la voix restent rauques. Il n'y a ni adénopathie, ni jétage; aucun signe pathologique à l'auscultation.

A l'examen bactériologique, on trouve des bacilles moyens et courts, et des staphylocoques.

4 nov. La gorge est nette, le tirage a cessé.

5 nov. Un exsudat recouvre la paroi postérieure du pharynx, blanchâtre, opalescent. La toux encore rauque, est plus grosse que les jours précédents.

7 nov. La gorge est nette. L'enfant quitte le service quelques jours après.

— 21 nov. L'enfant avait quitté le pavillon guéri. Il revient ce matin présentant un érythème scarlatiniforme qui siège au tronc et aux membres.

La gorge est rouge avec de légers exsudats, empiétant sur le pilier postérieur. Une culture donne du bacille moyen. Il y a adénopathie marquée à gauche.

22 nov. Des exsudats linéaires tapissent les piliers postérieurs, ils sont en ilots sur l'amygdale droite.

OBSERVATION III (inédite), recueillie dans le service de M. le
D^r VARIOT.

8 novembre. La jeune R... Héroïse, âgée de cinq ans, a les amygdales hypertrophiées ; un exsudat plan et adhérent recouvre l'amygdale droite.

On fait une injection de 10 cc. de sérum de Roux.

A l'examen microscopique on trouve des bacilles moyens.

9 nov. Un exsudat linéaire recouvre la face interne de l'amygdale gauche.

10 nov. L'exsudat linéaire s'étend sur la face interne des deux amygdales.

— 23 nov. L'enfant revient après huit jours de sortie. Il a une rougeur assez vive du pharynx. L'amygdale gauche est tuméfiée et recouverte d'un exsudat grisâtre, grand comme une pièce de 50 cent. Au milieu de cet exsudat, la muqueuse est comme taillée à l'emporte-pièce. Une adénopathie siège du même côté ; bon état général.

Un deuxième ensemencement a donné des bacilles moyens et des cocci.

25 nov. Persistance d'une fausse membrane sur l'amygdale gauche.

Les observations que nous venons de citer, sont typiques. La première nous fait même assister à une double récidence diphtérique ; le fait n'est certes pas banal. Toutes démontrent l'inefficacité, l'inutilité, de ce que nous pourrions dénommer une double vaccination préventive. Nous avons déjà vu émettre l'hypothèse que le sérum a peut-être neutralisé la diphtérie existante, mais le corps a été affaibli et rendu facilement vulnérable lors d'une nouvelle infection.

Peut-être l'antitoxine n'a-t-elle réussi qu'à atténuer la toxine élaborée, peut-être a-t-elle étourdi le microbe, mais une fois son action épuisée — et nous savons qu'elle l'est rapidement — le bacille de Loeffler a recouvert son activité, la toxine est redevenue virulente. C'est là une hypothèse qu'il ne nous appartient pas de poursuivre.

En Allemagne, on a également constaté des cas de récurrences diphtériques, malgré l'emploi des injections du sérum de Behring.

M. Goebel (1) en rapporte trois cas : dans l'un, il y eut même issue fatale à la suite de diphtérie gangréneuse ; lors de la première atteinte, il avait administré 1.500 unités du plus actif des sérums de Höchst, n° III. Il conclut en parlant de l'un des deux autres

(1) *Deut. med. Woch.* 1895, n° 2.

faits : L'enfant, traité à la fin du 2^e jour de sa maladie avec 1,500 unités du sérum de Behring, est atteint, le 40^e jour après l'injection, d'une *récidive typique de diphtérie*. On a pu cultiver de nombreux bâtonnets de Loeffler très virulents, en les prenant sur les amygdales.

Quant à la 2^e récidive, il ne veut pas la discuter, puisque, dit-il, il y a place pour la critique. La bactériologie et les cultures n'ont pas été faites avec toute la rigueur indispensable.

A côté de ces faits qui peuvent être rapprochés de ceux cités dans nos observations, nous en trouvons d'autres. Nous les résumerons très rapidement.

M. Cfoldi (1) fit une injection préventive de sérum antidiphtérique. Il y eut mort.

M. Kossel (2) fait mention d'un enfant mis au traitement sérothérapique dès le 2^e jour de sa maladie :

L'enfant admis le 7 février 1894 fut trachéotomisé ; la canule put être éloignée le 7^e jour après l'opération. Convalescence entière ; puis survinrent brusquement de la fièvre et des abcès cutanés de la poitrine et des bras. L'ouverture de ces abcès — considérés comme métastases cutanées septiques — amena un bien-être passager.

Un mois après l'entrée, le 7 mars, il survint de la diphtérie gangréneuse du pharynx et du larynx qui nécessita la réintroduction de la canule à travers l'ancienne cicatrice. Malgré l'injec-

(1) *Pest. méd. u. chirurg. presse*, 1896, n° 40.

(2) *Zeitsch. f. Hyg.* 1894, p. 502.

tion instantanée d'une dose de sérum, il y eut mort le même jour.

On doit regretter que ce cas n'ait pas été soumis à une recherche bactériologique.

Le même auteur cite deux autres récides de diphtérie survenues, les deux après une injection unique de 160 unités immunisantes. D'après lui, elles s'expliquent par le fait que le sérum n'accorde pas de protection durable, et que l'antitoxine injectée est rejetée du corps après un temps peu prolongé (8 à 15 jours).

D'autre part il croit que toute immunité active est empêchée par une maladie intercurrente — tels les phénomènes septiques cités plus haut — ; le corps est peut-être rendu plus sensible à son action.

M. Drasche (1) fait part de l'échec des inoculations préventives et des récides observées dans quelques cas de diphtérie traitée par le sérum antitoxique.

En outre M. Kassowitz soutient que les essais immunisants de l'homme par le sérum de Behring étaient restés infructueux. « Autrement comment s'expliquer que sur 67 enfants auxquels un médecin de la Bukovine a fait des injections préventives de sérum, 13 ont eu la diphtérie, dont 2 sont morts ? Comment expliquer également les cas de récide survenus après le traitement antitoxique ? Dans ces cas, les enfants n'ont pas reçu seulement le sérum, mais

(1) *Sem. méd.* 1893, p. 42, 51.

comme la diphthérie. L'Alcaloïde qui se trouve dans le sérum M. Behring, se produit dans l'organisme.

Nous venons de voir que la prophylaxie par le sérum ne met pas toujours à l'abri de la diphthérie: d'autre part une diphthérie traitée avec ou sans sérum n'empêche pas toujours la récédive d'avoir lieu, et celle-ci — on a pu le voir plus haut — a pu entraîner la mort.

Il semble donc que dans certains cas — impossible à prévoir — le sérum est pour le moins inutile.

Des expériences exécutées avec soin, passées au crin d'une critique sévère, ont démontré que le sérum de nombre de personnes est naturellement réfractaire à la punsation du microbe. Dans ces cas encore — également impossible à prévoir — toute infection préventive sera encore inutile.

De nombreux faits ont été cités, démontrant la fréquente survivance du bacille de Loëffler, deux à trois jours, 13 jours, un mois, et plus, après la disparition des symptômes.

MM. Loëffler, Kow et Yersin ont constaté que jusqu'à la persistance du bacille après la chute des éruptions cutanées.

M. Tauxem, cité par M. Hensemann ³, dit avoir souvent éprouvé la persistance du bacille après la

¹ Ziemss. ² *Reich. u. Ind. Nr. XIX*, 3.

² *Reich. u. Ind. Nr. XIX*, 3.

³ *Reich. u. Ind. Nr. XIX*, 3.

maladie. Il l'a constatée dans la moitié de ses 23 cas, mais jamais les porteurs de bacille n'ont communiqué l'infection à leur entourage.

M. Tézenas du Montcel (1) dit avoir décelé le microbe longtemps après la maladie et à l'état pathogène, et virulent dans le dixième des cas environs.

MM. Sevestre et Méry (2) constatèrent aussi bien après le traitement local, en vigueur en 1893 que, depuis l'avènement de la sérothérapie, que le bacille survécut dans la moitié des cas après la chute des fausses membranes.

D'autre part M. Netter (2) rapporta l'éclosion d'une petite épidémie de diphtérie, observée en 1891 à Aubervilliers, et en trouva la cause dans une enfant envoyée de l'hôpital des Enfants-Malades, convalescente de diphtérie.

Si, dans ces conditions, les porteurs de bacilles virulents — et il a été prouvé que des individus sains recélaient également le microbe dans leur gorge, ou leur mucus nasal — viennent à être mis en contact avec des sujets immunisés depuis quelque temps, bon nombre de ceux-ci courront le risque d'être contagionnés à leur tour.

Les faits sont nombreux, nous venons de le voir, où les injections préventives sont simplement inutiles. Déjà nous avons reconnu leur infériorité vis-à-vis de

(1) *Lyon. Méd.* 17 sept. 1894. *Prov. Méd.* 5 août 1893.

(2) *Soc. méd. hôp.*, 1895, p. 101, 121.

la vaccine variolique, quant à la durée. Elle se maintient quand on compare l'importunité de l'une et de l'autre. La vaccination anti-variolique est toujours indiquée : si elle ne réussit pas, si elle ne parcourt pas son stade classique d'évolution, c'est qu'elle a été simplement *superflue*. Elle n'a pas été *inutile*, car elle a démontré que l'organisme était encore imprégné de l'« antitoxine variolique ».

*
* * *

L'injection préventive, inutile dans certains cas, pourrait cependant être subie, si au moins il ne s'y attachait parfois certains inconvénients pouvant — assez rarement — dégénérer en danger. En effet des accidents temporaires ont été observés par tout le monde, des accidents durables, mortels, par quelques-uns.

L'urticaire, accompagnée ou non d'élévation de température, les érythèmes ortiés ou herpétiques, les exanthèmes rubéolés, scarlatiniformes, morbilliformes ou polymorphes sont devenus familiers aux observateurs. Aujourd'hui tout le monde les a vus. Ils surviennent de 2 à 16 jours après l'injection. L'exanthème peut rester localisé ou se généraliser ; il peut disparaître subitement et récidiver jusqu'à trois fois (1).

Le sérum antidiphtérique semble se servir de la

(1) JOHANNESSEN. — *Deut. méd. Woch.*, 1893 n° 51.

peau comme émonctoire ; la durée de l'immunité conférée concorde-t-elle avec la durée de l'exanthème ? L'expérience paraît pencher en faveur de cette hypothèse.

M. Bókai cite de petites ecchymoses au lieu de l'injection ; celui-ci reste parfois douloureux, œdémateux.

Des arthropathies ont été maintes fois signalées (1) Elles se composent de rougeur, de chaleur, de gonflement, sans gros épanchement articulaire. La douleur est variable d'intensité, l'ascension thermométrique reste modérée (Moizard, Middeldorpf).

Des épistaxis, du purpura et des pétéchies ont été notés (Mendel de Essen, Goodall, Moizard), de même que des troubles digestifs (Variot) et des accidents pseudoméningitiques (Descroizilles).

M. Moizard a remarqué en outre qu'il y avait intolérance à l'égard des antiseptiques. Un enfant à la suite du tubage — le tube est désinfecté par l'immersion dans une solution d'acide phénique à 5 p. 100 — a présenté des urines noires.

Le même auteur a en outre eu à enregistrer trois cas d'intoxication mortelle chez de jeunes sujets, baignés avec de la glycérine sublimée et soumis en même temps à la méthode de Roux (2).

(1) H. GILLET. — *Pratique de la sérothérapie*. BERNARDBEG. — *Thèse de Paris*, 1894. *Deut. Aertzte Ztg.*, 1895, n° 24. *Soc. méd. Hôp.*, 1895 1^{er} mars.

(2) H. GILLET. — *Pratique de la sérothérapie*.

A la suite d'une injection du sérum antidiphthérique, le docteur Gensichen de Vietz (1) a vu son angine diphthérique céder rapidement. Mais il eut à souffrir pendant plus d'un an de nombreux abcès migrants qui le déprimèrent et épuisèrent beaucoup.

MM. Variot et Gaucher ont également observé des abcès.

A tous ces accidents, M. Le Gendre a vu se joindre de l'excitation, ou de la dépression du système nerveux, quelquefois des vomissements ininterrompus, une diminution générale des forces, de la phosphaturie et de l'urobilinurie. Il s'élève énergiquement contre toute injection préventive et ne prescrit le traitement que dans les cas où l'examen bactériologique lui révèle de façon évidente la présence du bacille de Klebs-Löffler. Ce n'est que dans les cas extrêmes qu'il se croit autorisé « de mettre en balance un danger certain et un danger hypothétique », surtout qu'il sait l'inefficacité du sérum en face des paralysies postdiphthériques ; la néphrite dit-il, ne peut de même ni être évitée, ni guérie.

Cette impuissance de guérir l'albuminurie, ou de prévenir les paralysies postdiphthériques a été confirmée par des auteurs tels que Lennox Brown, Goodall, etc... Les auteurs sont nombreux qui ont observé ces accidents. Et, fait remarquable, les partisans les plus déterminés de la sérothérapie soit

(1) *Berl. Klin. Woch.* 1896. N° 49.

préventive, soit curative, ont été obligés de les reconnaître. Aussi conseillent-ils (Fraenkel, Behring, Roux, etc...) l'emploi des injections petites, mais multipliées.

Mais des accidents plus graves ont été enregistrés, et ici les divergences se font jour. Pour M. Roux et ses partisans, la néphrite ne survient pas à la suite de l'antitoxine, mais à la suite de la toxine.

Or, M. Schubert (1) a vu survenir, consécutivement aux injections de sérum deux cas de néphrite hémorragique, l'un neuf jours, l'autre trois semaines après le traitement.

Le professeur Soltmann (1) a constaté 26 fois que la néphrite était due aux injections de sérum, dont 19 fois de façon directe.

MM. Ritter (2) et Hansemann (3) accusent également l'antitoxine.

Le professeur Johannessen de Christiania vit une fois survenir une albuminurie, due aux injections, et durer quinze jours.

MM. Sevestre et Hutinel ont rapporté de leur côté des faits certains de néphrite, M. Variot n'en a vu que très peu.

Quant à M. Le Gendre (4), se joignant à M. Oertel

(1) *Deuts. Med. Woch.* 1894. N^{os} 22 et 24 déc. - - 1895, n^o 4.

(2) *Berl. Klin. Woch.* 1895. N^o 46.

(3) *Berl. med. Gesellsch.* 1896. 28 Nov.

(4) *Sem. méd.* 1894. N^o 70.

il émet des doutes sur l'innocuité du sérum antitoxique pour le rein.

L'augmentation de diurèse a été notée; la densité de l'urine est accrue. MM. Moizard et Le Gendre ont constaté de l'azoturie, de la phosphaturie. M. Treymann (1) de l'hématurie.

M. Heckel, ayant pratiqué six injections prophylactiques, vit s'établir dans tous les cas de la peptonurie notable. L'auteur en attribue la cause à l'élimination par les reins de la fibrine du sérum.

Dans leurs recherches expérimentales, MM. Charvin et Roger ont observé l'augmentation de l'urée, des phosphates, la diminution des chlorures, mais pas d'albuminurie ni de peptonurie.

Le professeur Baginsky rapporte le cas d'un enfant qui, après avoir présenté de nombreux et très graves accidents, finit par guérir et à être renvoyé. Or, il apprend par la suite que l'enfant a eu chez lui un ictère, dont toutefois la cause lui est restée inconnue.

D'autre part, comment se comporte le sérum, lorsqu'il est injecté, d'autres organes étant en souffrance ?

M. Variot a, un des premiers, mis en relief que la tuberculose, même latente, paraît amoindrir considérablement les chances de guérison.

M. Roux a pu constater, d'après quelques expérien-

(1) *Britisch med. J.* 1898, 26 janvier.

ces, que cette même maladie réagit brusquement et de façon aiguë; ces faits ont été également vérifiés par M. Johannessen.

Nous rappelons que M. Kossel — cependant partisan déterminé de la méthode préventive — a mis sur le compte de phénomènes septiques, survenant dans le cours d'une diphtérie, l'issue mortelle d'une récidue.

Le professeur Heubner (1) vit mourir un enfant, âgé de deux ans, après le 3^e jour du traitement et malgré une trachéotomie. Cet enfant était rachitique.

M. Variot (2) avait cru tout d'abord pouvoir mettre sur le compte de l'antitoxine les ascensions thermiques brusques constatées au début; mais il s'est rallié à l'idée que la thermogénie doit être mise sur le compte non de l'antitoxine, mais du sérum (3).

Le même observateur a remarqué que le pouls devient faible et arythmique pendant la convalescence. « Cette faiblesse, cette arythmie du pouls ont été observées pendant ou après les formes graves et doivent faire craindre une défaillance du cœur. L'asthénie cardiaque a été constatée bien avant la

(1) *Berl. Klin. Woch.*, 1894 n° 50 et n° 22.

(2) *Soc. méd. Hôp.*, 7 fév. 1896; 1895, p. 177 et 292.

(3) ARLOING. — Recherches sur l'action physiologique du sérum immunisé et non immunisé chez les animaux. *BERTIN. Gaz. méd., de Nantes*, 1895, 12 fév.

période sérothérapique, mais on ne l'a jamais observée aussi fréquente qu'à présent ».

M. Rauchfuss (1) a fait ces mêmes constatations.

L'action déprimante sur le cœur a été bien mise en lumière par le professeur Baginsky qui a observé de la dégénérescence du myocarde, des souffles de nature diverse et surtout la tendance au ralentissement cardiaque.

M. Le Gendre a signalé ce dernier fait chez une fillette, qui eut 50 à 52 pulsations avec roulement du premier bruit et, de temps en temps, dédoublement du second.

M. Canon dit avoir constaté de la dégénérescence des organes et de la faiblesse cardiaque, accidents qu'il n'a vu apparaître que pendant la durée du traitement.

Le professeur Soltmann vit survenir dans un cas, et de façon tout à fait inattendue, un collapsus mortel.

On a fait remarquer la fréquence anormale de la pneumonie lobulaire (2).

— Si tous ces accidents très graves sont attribuables, comme le veulent leurs observateurs, à l'emploi de l'injection sérothérapique, préventive ou non, d'autres cas, ayant entraîné la mort, ont pu être mis sur le compte des inoculations prophylactiques. Nous aurons garde de discuter les différents faits qui vont suivre ;

(1) *Sem. méd.*, 1895, p. 147.

(2) *Corresp. bl. f. Schweizer. Aerzte*, 1896, n° 83.

quelques-uns ont été l'objet de très vives contestations.

Tout le monde se souvient encore de la malheureuse issue qu'eut pour le jeune fils du professeur Langerhans une injection de sérum, pratiquée à titre préventif. Ce cas, soumis à une expertise médico-légale (1), suscita néanmoins les plus passionnés débats.

M. Alföldi cite un cas de mort dû, d'après lui, à l'injection préventive, mais M. Bókai (2), ayant analysé de très près ce cas, y ayant constaté des lacunes, en conteste les conclusions.

M. Guinon observa une mort suivie de très près l'injection protectrice. Un enfant, aussitôt après l'injection, devient fébrile; des pétéchies et un large exanthème apparaissent, suivis de néphrite. La mort survint au 7^e jour de l'intoxication.

Quant au cas de M. Moizard (3), nous l'exposons brièvement.

Un Enfant, atteint d'angine diphtéroïde — des sœurs avaient la diphtérie — reçut une injection de 10 c. c. de sérum; il s'améliore, mais redevient plus malade le 9 janvier. Il eut de la fièvre, des vomissements, de la diarrhée.

Le 11 janvier, apparut un exanthème qui se généralisa le lendemain.

(1) *Berl. Klin. Woch.*, 1896, p. 516 et 602.

(2) *Deut. méd. Woch.*, 1895, n° 15.

(3) *Gaz. méd. Strsb.*, 1895, p. 87-90 et 105-107.

Le 13, l'enfant est pris de convulsions, et meurt ; il eut peu d'albuminurie.

Ce fait, discuté par M. Roux et par M. Heubner, paraît cependant probant. On y relève que la fièvre a précédé l'exanthème. Il ne semble pas qu'il ait pu exister une autre cause pour expliquer cette mort que l'intoxication artificielle due à l'introduction du sérum. L'autopsie malheureusement n'a pu être pratiquée.

M. Hutinel après une injection de sérum vit survenir une mort. Celle-ci s'était produite au milieu de symptômes, rappelant l'infection streptococcique, dans un cas d'angine diphtéroïde chez un enfant porteur de grosses amygdales. Il a observé encore une autre issue mortelle dans un cas d'angine scarlatineuse à bacilles de Loeffler. Aussi conseille-t-il de ne pas trop se hâter, dans les faits de ce genre, à user de la sérothérapie et d'attendre que l'examen bactériologique ait démontré la présence de bacilles longs et nombreux, les amygdales hypertrophiées recélant habituellement le streptocoque dans leurs cryptes, et l'angine scarlatineuse étant presque toujours à streptocoques purs ou associés.

Une autre fois en consultation avec M. le docteur Thibierge, M. Hutinel a vu se dérouler des symptômes toxiques tellement graves, certainement dus au sérum anti-diphtérique, que la mort semblait devoir intervenir ; la convalescence fut d'ailleurs extrêmement longue.

En Suisse, c'est de même à l'injection de sérum

prophylactique qu'on a pu attribuer une conséquence mortelle (1).

Nous avons relaté les accidents observés.

Nous venons de voir que parfois ils ont été graves, puisque des cas de mort leur ont été attribués.

L'inoculation préalable n'est donc pas exempte de dangers.

Les avantages résultant de ces injections compensent-ils les inconvénients ? Y a-t-il plus de bénéfice, plus de sécurité à recourir à l'immunisation préalable ? La question sera discutée à l'instant.

(1) *Centr. bl. f. schweiz. Aerzte*. 1896. 1^{er} février.

V

DISCUSSION ; LES AVANTAGES COMPENSENT-ILS LES INCONVÉNIENTS ?

Bretonneau avait remarqué que les soldats de Bourbon-Vendée, ayant été atteints de gangrène scorbutique (gingivite diphtérique), restèrent tous indemnes du croup, pendant toute la durée de deux ans de cette épidémie. « L'organisme semble acquérir par accoutumance la faculté de résister à l'action graduée des poisons et des venins ».

Ce fait, on se le rappela. Aussi, lors de la découverte de l'antitoxine diphtérique, est-ce peut-être lui qui a grandement contribué à faire naître les plus beaux espoirs.

Nous avons vu que le plus souvent l'immunisation préalable réussit. Mais les accidents observés ont semé, par ailleurs, un découragement profond.

Si différentes sont les conditions d'existence du bacille de Loeffler, on l'a constaté dans la rhinite fibrineuse, dans l'ozène, longtemps après le détachement des fausses membranes, chez les convalescents de diphtérie, chez des sujets entièrement sains, etc.,

qu'on saisit *a priori* l'infructuosité des recherches si bien conduites, si fréquentes qu'elles fussent.

Nous ignorons la durée d'incubation de la maladie ; nous ne sommes guère plus avancés quant à la durée de protection que confère le sérum — les avis diffèrent de 8 et 15 jours, à 1 mois, 6 semaines et davantage — de très scrupuleux savants la nient entièrement.

Nous avons vu, d'autre part, bien des individus jouir d'une véritable immunité naturelle, de sorte qu'on peut rester quelquefois au moins dans le doute au sujet de l'emploi des injections préventives.

La physiologie nous a appris l'action destructive que possède pour le globule rouge humain, toute introduction de sérum étranger. Or, la pratique n'a pas tardé à vérifier ces données. Il y a eu des accidents. Des maladies latentes, très obscures, ont reçu un coup de fouet, révélant ainsi que des sujets, atteints d'affections organiques, souffrent parfois d'une sensibilité malheureusement par trop exquise à l'égard de ces agents étrangers.

On connaît les expériences de MM. Charrin et Roger, de M. Desgrez, démontrant les phénomènes de dénutrition, de gastro-entérite, de désassimilation des sels minéraux que provoquent en général tous les sérums de vaccinés.

N'oublions pas que la rapide vulgarisation de la méthode, la grande renommée qu'elle s'est acquise d'emblée, ont fait affluer vers les hôpitaux nombre d'angines avec ou sans bacilles de Loeffler et qui ont

bénéficié de la nouvelle méthode (1). Ces malades sont compris dans les statistiques, et cependant la grande majorité aurait guéri ou naturellement ou en ayant recours aux moyens employés d'ordinaire.

Nous avons vu également des statistiques qui furent loin d'être favorables, nous rappelons entre autres celles, non encore citées, de Strasbourg où les professeurs Kohts et Siegert ne purent constater de différence sensible et favorable contrastant d'avec les périodes préséro-thérapiques.

On enseigne d'autre part que, différents seront les pronostics, suivant que le bacille de Loeffler est pur, court, moyen ou long, suivant qu'il est associé à tel ou tel groupe d'espèces microbiennes ; peut-on alors dans un cas donné mettre la sérothérapie préventive en pratique avec certitude ? Mais là encore, on est en désaccord.

Si, en France particulièrement, on estime l'association au streptocoque d'un pronostic beaucoup plus sombre, que s'il y avait association à tout autre microbe, ailleurs, en Angleterre par exemple, on pense que l'accompagnement streptococcique est plus favorable au point de vue de l'évolution de la maladie (2).

Il règne en matière de sérothérapie prophylactique

(1) Au début on arriva avec peine à satisfaire les services publics de sorte que devant l'impossibilité de se procurer du sérum en dehors des hôpitaux, le monde y afflua.

(2) *Sem. méd.*, 1894, p. 571.

une indécision déconcertante. Autant d'avis, presque autant de divergences. Si on ajoute à cela, que des hommes tels que MM. Heubner, Fraenkel, Oertel, Von Widerhofer, Vierodt, Johannessen, Hutinel, Sevestre, Moizard, Variot, Le Gendre, etc, — c'est-à-dire des partisans déterminés de la sérothérapie à titre curatif — hésitent devant son application prophylactique, — quelques-uns y sont franchement hostiles — la balance semble pencher vers la négative.

Nous ignorons ce qu'est la toxine diphtérique, l'antitoxine nous est chimiquement tout aussi inconnue. On récolte des succès incontestables, quand on emploie la méthode curative à dose suffisante ; la mortalité, quoiqu'en disent les épidémiologues (1), a baissé dans de considérables proportions. Et il est difficile d'admettre que dans une ville comme Paris — M. Roux l'a fort bien et à propos rappelé — il puisse régner deux épidémies, l'unelégère, aux Enfants-Malades, ou sur 300 cas de diphtérie vraie et traitée par le sérum, il y a une mortalité de 26 pour 100 ; tandis qu'à l'autre extrémité, à l'hôpital Trousseau, il régnât une épidémie grave qui entraîna sur 500 malades une mortalité de 63,20 pour 100.

Il est non moins incontestable que le sérum a une grande valeur prophylactique. Les statistiques citées l'ont surabondamment prouvée.

Mais le mode d'action de ces substances, si fonciè-

(1) *Berl. Klin. Woch.* 1896. n° 50.

rement étrangères à notre organisme, leur séjour, leur élaboration ou leur élimination, nous restent totalement inconnus. Le liquide n'est certainement pas une substance inerte ; les accidents, que nous avons passés en revue, en témoignent ; peut-être n'y a-t-il d'actif que le sérum pur, comme on a voulu l'avancer.

Quand on cherche à expliquer comment agit le sérum tant à titre prophylactique que curatif, on en est réduit aux hypothèses. Nous n'y reviendrons plus ; les principales ont été exposées au début de ce travail.

*
* *

Quelles sont cependant les indications de l'emploi préventif du sérum ? Nous savons qu'il est impossible, en ne se basant que sur l'existence du bacille de Lœffler, de reconnaître à l'avance les sujets, qui retireront certainement un bénéfice de l'inoculation antérieure. Dans l'immense majorité des cas, toujours quand on le pourra, il faudra donc éviter de recourir à ce moyen. « Qu'on aille de l'avant, quand le danger est là, c'est fort bien ; mais qu'on injecte, à tort et à travers, dans les cas les plus bénins, voilà ce que l'état de la science n'autorise pas (1) ».

Nous ne voulons pas qu'on nous accuse de vouloir

(1) CHARRIN. *in* Traité de pathologie générale.

stationner sur place, mais il nous est permis d'envisager le pour et le contre quand de tels accidents sont survenus. C'est toujours le fameux *primum non nocere*, qui doit guider notre conduite. En injectant prématurément, nous savons fort bien ce que nous désirons obtenir ; nous ignorons où nous allons aboutir.

Nous ne refuserons pas de recourir, le cas échéant, à l'immunisation antérieure et nous écrivons-nous, avec M. Moussous que « ce serait folie d'abandonner un procédé qui a déjà fait ses preuves d'une façon si éclatante. »

Il existe cependant des indications qui nous enjoignent de recourir au sérum. Elles consistent dans l'impossibilité d'avoir recours aux autres moyens. Car nous le savons, en cas d'éclosion d'un cas de diphtérie dans une maison, de préférence vieille, humide, à étages construits bas, dans les masses denses de la population, de préférence dans une famille nombreuse et pauvre, ignorant les lois de l'hygiène, — nous savons qu'il est impossible d'isoler le malade aussi rigoureusement qu'il faudrait. L'incubation de la diphtérie étant fort variable, pouvant ne se révéler longtemps par aucun signe local suspect, quel merveilleux milieu de culture pour le microbe ! Il aura eu le temps de s'emparer de tout ce qui ne résiste pas naturellement, bien longtemps avant que la maladie ne terrassât l'un ou l'autre sujet. Comment isoler quelqu'un dans ces conditions ? L'espoir de conjurer le

péril serait illusoire ; l'atmosphère des chambres est infectée ; le parquet, les tapisseries, les meubles sont couverts de bâtonnets virulents. Et nous mentionnons à peine les linges qui jouent peut-être le plus grand rôle dans la diffusion des épidémies dans des milieux aussi mêlés.

Ici il faut aux grands dangers, les grands remèdes. Et entre les individus, il n'y aura, quant à la dose, que la différence qu'exige l'âge d'un chacun. La dose devra peut-être même être forcée. Le danger aura été grand et le remède héroïque. « Le péril imminent, certain, que court un malade, dit Trousseau, justifie tous les remèdes ou tout au moins les excuse, puisque, dans le cas qui nous occupe, nous ne pouvons faire pis que ce qui va inévitablement arriver ».

Il est bien entendu que chaque sujet sera sous une surveillance spéciale, afin qu'on soit prêt à conjurer des complications toujours possibles. Et, dès qu'on le pourra, on fera vider les lieux, afin de soumettre la maison entière, et tout ce qu'elle aura contenu, à une désinfection minutieuse. Les habitants, si cela est possible, seront dirigés sur un hôpital où ils seront soumis au traitement habituel. Ils seront isolés, entourés d'un personnel spécial ; leur chambre sera aérée fréquemment et ils devront suivre un traitement local, consistant en soins de la bouche et des dents, en gargarismes multipliés, véritables bains de gorge aseptiques, et surtout en irrigations, etc...

Ce n'est pas à nous à énumérer ou à justifier les

diverses mesures prophylactiques que comporte la diphtérie.

Il faudra renouveler fréquemment l'examen des cavités buccale et nasale ; la salive, le mucus nasal, les produits de toutes les sécrétions seront souvent soumis aux recherches bactériologiques. Le séjour isolé ne devra jamais être de moins de 10 à 15 jours. C'est la présence du bacille et sa virulence qui décideront de sa durée.

D'autre part, dans toutes les grandes agglomérations, telles que les casernes, les écoles, les prisons, on sera encore autorisé à recourir à l'inoculation préventive, celle-ci sera urgente quand l'épidémie revêtira une gravité particulière, quand sa dissémination se fera rapidement, si les moyens coutumiers manquent pour l'enrayer aussitôt. Des exemples ont été cités de vaccinations qui furent assez favorables (1).

Dans les familles plus aisées, où l'hygiène est connue, où l'isolement est relativement facile, où les autres modes de traitement sont possibles, le médecin peut éviter « de mettre en balance un danger certain contre un danger hypothétique ».

Ne l'oublions pas, le remède préventif ayant ses dangers, si nous l'employons, surveillons-en les effets ; veillons à l'intégrité des organes, et, s'il y a doute de tuberculose, ou d'affections cardiaque ou rénale, mieux vaut ne pas y avoir recours. Il faut savoir graduer les

(1) AASER, *Deuts. med. Woch.*, 1895, n° 22.

doses, et se rappeler qu'il vaut mieux injecter souvent, mais peu.

La dose, nous apprennent MM. Behring et Ehrlich, varieront de $1/4$ au 10^e de la dose curative. M. Aronson, n'injecte qu' 1 c. c. de son sérum oxygéné, concentré.

Mais il y a des susceptibilités individuelles qu'il faut savoir tâter prudemment.

MM. Sevestre et L. Martin (1) envisageant la prophylaxie de la diphtérie à la campagne, pensent que c'est au praticien de résoudre suivant le cas, la question de l'immunisation préalable.

Nous sommes de ce même avis. A la campagne, l'hygiène avec ses lois rigoureuses est le plus souvent un mythe ; le médecin, peu écouté, n'a pour lui que l'initiative de ses actes. Le terrain est donc favorable à la diffusion du mal, lente ou rapide, certaine presque toujours. Dans ces conditions, impuissant à faire partager la crainte du danger imminent, — véritable Cassandre — le médecin n'est-il pas en droit de recourir à son palladium ? D'ailleurs, pour diminuer la chance d'accidents ultérieurs possibles, il n'inoculera qu'en connaissance de causes. Seront exclus les enfants de moins de trois ans et les adultes, la statistique a en effet démontré que ce sont eux qui retirent le moins de bénéfice de l'intervention. On éliminera encore les cas de maladie confirmée ou suspecte.

(1) *Traité des Maladies de l'Enfance*, t. I, p. 614.

Le médecin aura ainsi, pensons-nous, fait la part du feu. Si, en outre, il peut joindre à des irrigations multipliées de la gorge, l'examen bactériologique répété, nul doute qu'il n'arrive à arrêter l'extension du mal.

Rappelons, en terminant, les incomparables résultats obtenus par M. Hutinel (1) aux Enfants-Assistés.

« La diphtérie y était une des plus redoutables des maladies contagieuses, parce qu'elle y avait une gravité effrayante. Presque tous les enfants étaient voués à la mort. On ne fit plus de trachéotomie, tant furent rares les succès..... »

Or M. Hutinel, grâce à un ensemble de mesures et *sans le secours du sérum préventif*, arriva à éteindre « cette diphtérie, spéciale par sa malignité aux Enfants-Assistés », et « chose curieuse, en même temps que la diphtérie a cessé de s'y reproduire, elle semble y avoir changé d'aspect ; elle n'est plus si hypertoxique ».

Les moyens prophylactiques employés consistèrent dans *l'isolement*, dans la *désinfection* des linges, de la literie, de tout ce qui avait touché au malade ; dans *l'examen bactériologique répété* de toute angine suspecte, de toute sécrétion bucco-pharyngée des enfants en contact avec des diphtériques, de la pituitaire, des

(1) HUTINEL. — *Revue des maladies de l'enfance*, 1 Oct. 4894.

conjonctives, etc... En outre il fit prendre des précautions hygiéniques, consistant principalement en larges et fréquentes irrigations de la bouche et du pharynx avec une solution très légèrement antiseptique.

VI

CONCLUSION

I. Les injections de sérum anti-diphtérique à titre préventif ne sont pas d'une immunité assez durable ; elles sont assez souvent inutiles.

II. Elles amènent parfois à leur suite des troubles secondaires fâcheux.

III. Il y a eu des accidents graves.

Le sérum antidiphtérique est absolument contre-indiqué dans les cas d'affections organiques ; même latentes : telles la tuberculose, les maladies du cœur et des reins.

IV. La composition de l'antitoxine nous est inconnue ; son mode d'action est encore hypothétique (Metchnikoff, etc. — Buchner, Bouchard, Roger, Charrin, etc... — Behring, Kitasato, etc...)

V. Le vieil adage médical, *primum non nocere*, reprend ses droits plus que jamais ; il nous interdit dans l'espèce, l'emploi inconsideré du sérum dont nous ne sommes pas les maîtres, dont à l'heure pré-

sente, nous sommes impuissants d'inhiber les effets nocifs.

VI. Il existe toutefois des indications ; l'emploi du sérum antidiphthérique est légitime, à titre immunisant-prophylactique, dans des cas d'épidémies graves et à marche rapide. Il convient surtout d'y avoir recours quand celles-ci éclatent dans des centres où la population est dense. A la campagne l'utilité de l'immunisation antérieure dépendra de chaque cas particulier.

VII. Toute injection, faite pour vacciner, entraîne comme corollaire obligatoire, la surveillance constante des individus, afin qu'on soit toujours prêt à parer aux accidents.

Il vaut mieux, disent les auteurs, injecter souvent, mais peu et tâter les susceptibilités individuelles.

Vu : Le Doyen,
BROUARDEL,

Vu par le président de la thèse,
HUTINEL

Vu et permis d'imprimer,
Le Vice-Recteur de l'Académie de Paris,
GRÉARD



BIBLIOGRAPHIE

Annuaire de l'Institut Pasteur. — De 1888 à 1896.

ARLOING. De l'origine de la sérothérapie. *J. des praticiens*, 1^{er} nov. 1893. *Lyon médical*, 10 mars 1895.

Art médical. Valeur prophylactique, 1895, p. 206-218, 290-301.

ARONSON. Immunité contre la diphtérie par injections. *Bert. Klin. Woch.* 23, I, 93.

— Immunisation et essai curatif de la diphtérie au moyen de l'antitoxine, p. 1953, 2001, 2046. *Wiener Klin. Woch.* 1894.

BECLÈRE. Etude expérimentale des accidents post-sérothérapiques. *Bull. méd.* 1895, LIX et 1896, 15 août.

BEHRING. Histoire de la diphtérie. Leipzig, 1893.

— Question de l'immunisation de la diphtérie. *Deutsche med. Woch.* 1894, p. 865-867.

— Du chemin parcouru et du but de la sérothérapie. *id.* 1895, n° 38, p. 823.

— Problème de l'antitoxine. *Fortschr. der Med.* 1^{er} janv. 1897.

BEHRING et KITASATO. Sur la possibilité d'immuniser les animaux contre la diphtérie et le tétanos. *Deutsche med. Woch.* 1890, n°s 49 et 50.

BEHRING et IRLICH. De l'immunisation et de la guérison de la

- diphtérie. *Deutsche med. Woch.* 1894, nos 16, 18 et 20.
- BERNARDBEG. Thèse : Complications articulaires de la diphtérie, 1894.
- BERNHEIM (Samuel). Immunisation et sérumthérapie. Paris, 1895.
- BIGGS. Le sérum comme prophylactique de la diphtérie. *Med. News.* 30 nov. 1896.
- BOUCHARD. La théorie de l'immunité, sérothérapie et vaccin. *Revue scientifique*, 24 août 1896.
- BRIEGER, KITASATO et WASSERMANN. De l'immunité et de la résistance acquise à la toxine. *Zeitsch. f. Hyg.* T. XII, p. 137 et 187.
- BUCHHOLZ. Ce que l'on sait jusqu'à présent sur le sérum de la diphtérie, *St-Petersb. med. W.* 1895, XII, p. 39-42.
- BUCHNER. Des substances protectrices des sérums. *Berl. Klin. Woch.* 1892, n° 19.
- Bulletin général de thérapeutique.* 1896, 30 mai.
- CFOLDI. Inoculation préventive du sérum antidiphtérique. Mort. *Pester med. chirurg. Presse*, 10, 1896.
- CHAPIN. Quelques observations sur les effets des injections de sérum de cheval. *Méd. Record.*, 23 nov. 1896.
- CNYRIM. 3 cas de maladies après l'usage du sérum de la diphtérie. *Deuts. med. Woch.*, 1894, XX, p. 858.
- ENGEL Bey. Résultats de sérothérapie (une récurrence). *Berl. Klin. Woch.* 1895, nos 37, 38, 39, 41.
- FROENKEL (C). Essai d'immunisation contre la diphtérie. *Berl. Klin. Woch.*, 1890, n° 49.
- FURST (Livius). Prophylaxie systématique avec sérum antidiphtérique; Vienne 1894.
- GOEBEL. Récurrence après traitement de diphtérie par sérum. *Deut. med. Woch.*, 1895, p. 29.
- GAMALÉIA. Immunisation. *Gaz. heb.*, 1891, n° 47.

- GEISTER. Voix médicales pour et contre Behring et son sérum. Stuttgart, 1895.
- GILLET (H). La pratique de la sérothérapie. Paris, 1895.
- GOTTSTEIN. Études épidémiques. Springer ; Berlin, 1894.
- Sur des cas de mort (injections prophylactiques). *Therap. Monatsch.*, 1896, p. 269.
- GOTTSTEIN et SCHLEICH. Théorie de l'immunité contre les infections, 3 essais critiques du sérum. Berlin, 1894.
- GUINON et ROUFFILANGE. Un cas d'angine membraneuse traité par le sérum de Roux. — Mort avec anurie et convulsions urémiques.
- HALLER. Injection de sérum antidiphtérique suivie de phénomènes graves. *Berl. Klin. Woch.*, 11 mars 1896.
- HANSEMAN. *Soc. méd. Berlin*, 1894, 27 novembre.
- HAUSHALTER. Sérothérapie de la diphtérie. *Sem. méd.*, 1896, p. 308.
- HECKER. Aggravation d'une diphtérie à la suite de l'usage du sérum antidiphtérique de Behring. *Deutsche militär. Zeitschrift*, 1895, p. 359-364.
- HILBERT (H.). Résultat des inoculations préventives et curatives du sérum antidiphtérique à la polyclinique de Königsberg. *Berl. Klin. Woch.*, 20 nov. 1894.
- HLAVA et HOUL. Des sérums vaccinaux ; leur action. *Wiener Klin. Rundschau*, n° 40, 1896.
- HUTINEL. Revue des maladies de l'enfance, oct, 1894.
- Accidents de sérothérapie antidiphtérique. *Soc. méd. hop.*, 7, II, 1896.
- JOHANNESSEN. Injections de sérum antidiphtérique en dehors de la diphtérie. *Deutsch. méd. Woch.*, 1895, p. 855.
- JOUSSEL. Sérum antidiphtérique ; valeur prophylactique. *Art méd.*, 1895, p. 290-301 ; p. 206-218.
- KASSOWITZ. Etat actuel de la sérothérapie. *Wien. méd. Woch.*, 1895, pp. 68, 88, 185, 246, 291 et 336.
- KLEMPERER. Des rapports entre immunité et guérison. *Berl. Klin. Woch.*, mai 1892.

- KOSSEL. Rapports sur la diphtérie. Berlin, 1895.
- KRUCKMANN. Empoisonnement par le sérum de Behring. *Thérap. Monatsh.*, juin 1896.
- KURTH. Résultats de l'emploi généralisé du sérum antidiphtérique. *Deut. méd. Woch.*, nos 27, 28 et 29, 1895.
- KURT-MULLER. Résultats de la Sérothérapie (une récédive). *Berl. Klin. Woch.*, p. 807, 1895.
- LEMOINE. Contagion de la diphtérie. *Prov. méd.*, 1893.
- LÉPINE. La sérothérapie de la diphtérie. *Sem. méd.*, 1894, p. 573.
- LÖEFFLER. Communications du bureau impérial sanitaire. 2 vol., 1894.
- LUBARSCH. Des injections préventives, 1892, p. 18. Vienne.
- MEWIUS. L'épidémie de Heligoland, succès du injections préventives *Berl. Klin. Woch.*, 15 octobre 1894.
- MEYER. Thèse ; Paris 1895 : Sérums, leur classification, action sur le bacille procyanique.
- MOIZARD. Un cas d'angine non diphtérique traité par le sérum, suivi de mort. *Bull. Soc. méd. hop.* Paris 1895, p. 325 à 335.
- MOUSSOUX (A.). De la réalité des accidents de la sérothérapie appliquée au traitement de la diphtérie. *Sem. méd.*, 14 août 1895.
- PECK. Transmission de la diphtérie par des sujets sains. *Lancet*, 14 déc. 1896.
- PERREGAUX. Thèse ; Paris 1894 : 249 cas de diphtérie traitée par le sérum à l'hôpital Trousseau.
- PETIT. Thèse ; Paris 1896 : Sérum antidiphtérique de Roux. Effets physiologiques et chimiques.
- POIX. Thèse ; Paris 1895 : Sérum antidiphtérique.
- POLIEVETOFF. Essai sur des injections prophylactiques. *Méd. inf.* P. 1895. II, p. 547-557.
- RICHTER. Epidémie de diphtérie combattue à l'aide du sérum. *Deut. méd. Woch.*, 1895, n° 7, p. 115.
- RITTER. Traitement de la diphtérie. *Thérap. Monatsh.*, 1894, n° 7.

- ROSENBACH. Des dangers de la sérothérapie. — Goldschmitt, 1894
Berlin.
- ROUX. Sur la sérumthérapie de la diphtérie. *Bull. méd.*, 1894,
p. 1165 à 1168.
- RUBENS. Immunisation de la diphtérie. *Deut. méd. Woch.*, 1895,
p. 738.
- SABATIER. Thèse ; Paris, 1896. Diagnostic et traitement de l'an-
gine diphtérique.
- SCHURMAYER Bruno. Avenir du sérum ; Leipzig, 1895.
- SEIBERT et SCHWYTZER. Causes de mort subite après injection d'an-
titoxine. New-York, *méd. J.*, 30 mai 1896.
- SEVESTRE et MÉRY. Des accidents causés par streptocoques à la
suite des injections du sérum Roux. *Soc. méd. hop.*, 31, 1,
1896.
- SMIRNOW. Vaccination diphtérique (culture dipht modifiée par
électrolyse). *Berl. Klin. Woch.*, 1894, n° 30.
- SPRONCK et WIRTZ. De la sérothérapie et de la séroprophylaxie de
la diphtérie en Hollande. *Nedert. Tijdschriftf. Geneesk.*,
26 sept. 1896.
- Traité de Pathologie générale. Charcot, Bouchard.
- UNGAUER. Thèse, 1896. Accidents de sérothérapie.
- VAN ITERSON. Bijdrage tot de sérum thérapeutique. *Nedert. Tijds-
chrift. f. Geneesk.*
- VARIOT. Doit-on employer le sérum antidiphtérique comme pro-
cédé d'immunisation chez l'enfant. *J. de clin. inf.*, 7 mars
1895.
- Quelques réflexions sur la statistique de la diphtérie
traitée par la sérothérapie. *J. de chir. inf.*, 8 avril 1896.
- VISMANN. Modifications pathologiques dues aux injections de sé-
rum. *Americ. méd. surg. Bull.*, 1^{er} déc. 1896.
- WACHSMUTH. Antisérothérapie. *Hensers Verlag*, 1895.
- WASSERMANN. De la disposition personnelle et de la prophylaxie
de la diphtérie. *Zeits. f. Hyg.*, XIX, 3, 1894, pp. 408 à
426.
- WOLFF-LEWIN. Récidive de la diphtérie chez enfant traité par
sérum. *Deut. méd. Woch.*, 1894, n° 54, p. 984.

WOLFRAM. De l'état actuel de la sérothérapie. *Prag. méd. Woch.*, 1895, p. 283.

ZLOTOWSKA (Mlle). *Thèse Paris*, 1895 : Sérothérapie en général.

ZOLOT-NISKY. Ce que disent les adversaires de la sérothérapie. *Lyon médical*, 19 mai, 1895.

